Aus der Medizinischen Universitäts-Klinik zu Rostock
Direktor: Professor Dr. H. Curschmann.

Melanophorenhormon und Auge.

Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer

hohen Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt von

Dr. med. vet. F. Zimmer
aus Remtengrün.

ROSTOCK
Druck von Winterbergs Buchdruckerei
1933.

Referent: Privatdozent Dr. A. Jores.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Über die Funktionen des Melanophorenhormons bei Säugetier und Mensch ist noch nichts bekannt. Wir wissen, dass dieses Hormon bei vielen niederen Tieren, insbesondere den Amphibien, bei der Anpassung an Licht und Untergrund eine wichtige Rolle spielt. Wir wissen weiter durch Untersuchungen von A. Jores[1]) wie durch die von B. Zondek und Krohn[2]), dass dieses Hormon ein selbständiger Körper ist, der sich von den übrigen Hypophysenhormonen chemisch trennen lässt, und dass dieses Hormon auch in der menschlichen Hypophyse, im Zwischenhirn (B. Zondek und Krohn) und im Blute (A. Jores) vorkommt. B. Zondek und Krohn glauben aus der Tatsache, dass sie die von ihnen als Erythrophorenhormon oder »Intermedin« beschriebene Form, die mit dem Melanophorenhormon nicht ganz identisch ist, (A. Jores und Lenssen)[3]) ausser in der Hypophyse nur noch im Zwischenhirn finden konnten, auf einen rein zentralen Angriffspunkt schliessen zu müssen und auf zentral ausgelöste Beziehungen zu den Pigmentationen. Experimentelle Belege für diese Annahme sind bis jetzt noch nicht beigebracht.

Im Säugetierorganismus liess sich das Melanophorenhormon ausser in Hypophyse, Zwischenhirn und Blut noch im Auge nachweisen (A. Jores und Velde)[4]), Dieser Befund war an sich nicht überraschend, denn es sprachen bereits eine Reihe anderer Tatsachen dafür, dass dem Hormon ein Angriffspunkt am Auge zukommen könne. Im Auge der niederen Tiere — besonders eingehend studiert sind die Verhältnisse am Froschauge — kennen wir bei der Dunkelanpassung neben der Bildung des Sehpurpurs und der Streckung der Zapfen noch eine Wanderung des retinalen Pigmentes zur membrana limitans externa hin zur sogenannten »Dunkelstellung«. Diese Dunkelstellung lässt sich nun künstlich erzielen durch Einlegen des Froschauges in Pituitrinlösungen oder auch durch Injektion dieses Präparates (Chen[5])). Dieser Effekt des Pituitrins beruht, wie aus noch unveröffentlichten Versuchen von A. Jores gemeinsam mit Caesar hervorgeht, auf dessen

Gehalt an Melanophorenhormon. Der entgegengesetzte Effekt, die »Hellstellung«, lässt sich künstlich hervorrufen durch Einträufeln oder Injizieren von Adrenalin. (Nakamura und Miyake[6]), Batschwarowa)[7]). Diese Tatsache ist besonders bemerkenswert, da wir beim Netzhautpigment wieder die auch für die Hautmelanophoren geltende entgegengesetzte Wirkung von Adrenalin und Melanophorenhormon finden. Auf der Wirkung des Adrenalins auf das Froschauge fussend, liegen nun noch weitere Untersuchungen vor von Rothan[8]), der zeigen konnte, dass Einträufeln von Adrenalin in das menschliche Auge die Dunkelanpassung stark verzögert.

So sprechen also eine ganze Reihe von experimentellen Befunden wie theoretischen Überlegungen dafür, dass dem Melanophorenhormon ein Angriffspunkt am Auge zukommen könnte, und es war naheliegend, einmal in Analogie zu den Untersuchungen Rothans am menschlichen Auge den Einfluss des Melanophorenhormons auf die Dunkelanpassung zu prüfen.

Die Messung der Adaptationszeit wurde mit dem Lichtsinnprüfer nach Prof. Birch-Hirschfeld ausgeführt. Dieser Lichtsinnprüfer kann als Fünfpunktadaptometer verwendet werden und besitzt folgende Konstruktionsanordnung: Auf ein Stativ ist ein Metallzylinder aufmontiert. Vor der einen Öffnung des Tubus befindet sich eine Mattscheibe, und vor dieser Mattscheibe lassen sich verschiedenartige Blenden einschieben. Bei der verwendeten Fünfpunktblende sind aus einer Metallplatte 5 Löcher derart ausgestanzt, dass vier die Ecken eines auf einer Kante ruhenden Quadrates bilden und das fünfte dessen Mitte einnimmt. Am anderen Ende des Zylinders ist eine Glühbirne angebracht, die auf einem dicht schliessenden kolbenartigen Ansatzstück befestigt ist. Damit der Beleuchtungsstrom dem Lichtnetz entnommen werden kann, wird ein Widerstand vorgeschaltet, der während der Versuche nicht verändert wurde, um die Helligkeit des Apparates konstant zu halten. Wird die Lichtquelle eingeschaltet, so erscheinen fünf gleichmässig hell erleuchtete Punkte. Um im verdunkelten Raume mit dem Apparat Adaptationsversuche vornehmen zu können, sind noch zwei weitere Anordnungen getroffen: der Rauchkeil und die Irisblende. Der Rauchkeil, ein Glasstreifen, der von einem zum anderen Ende kontinuierlich an Undurchsichtigkeit zunimmt, lässt sich vor der Mattscheibe und Fünfpunktblende vorbeischieben und ist in Marken eingeteilt.

Beginnt man mit dem am wenigsten dichten Ende, so sind zunächst alle 5 Lichtpunkte zu sehen; wird der Keil immer weiter verschoben, dann verschwinden zuerst zwei vertikale Eckpunkte, dann der mittlere Punkt und schliesslich die anderen beiden vertikal stehenden Eckpunkte. Während der Versuche wurde nach Verdunkelung des Versuchsraumes (s. u.) sofort der Rauchkeil so eingestellt, dass die letzten Punkte gerade verschwanden. Diese Rauchkeileinstellung blieb dann für den laufenden Versuch bestehen. Um bei fortschreitender Dunkelanpassung die Lichtintensität verringern zu können, besitzt der Apparat eine Irisblende, die zwischen Lichtquelle und Mattscheibe in den Tubus eingebaut ist und durch eine einfache Schnappvorrichtung im Dunkeln bedient werden kann. Bei maximal geschlossener Irisblende (s. Tabelle Blendenöffnung 1) haben sich bei der geschilderten Keileinstellung die Differenzen zwischen beiden Augen am prägnantesten bestimmen lassen.

Derartige Adaptationsversuche bergen, wie jeder, der sich einmal mit ihnen beschäftigt hat, weiss, eine Reihe von Fehlermöglichkeiten in sich. Um alle subjektiven Momente möglichst auszuschalten, ging ich im einzelnen so vor: Als Versuchspersonen wurden völlig sehtüchtige Studenten und jüngere Kollegen gewählt. Die Versuchspersonen waren über Zweck und Ziel wie über die event. zu erwartenden Ergebnisse nicht orientiert. Um immer wieder von etwa demselben Grad der Helladaptation auszugehen, hielten sich die Versuchspersonen zunächst 10—15 Minuten in der hell erleuchteten Dunkelkammer auf. Dann wurde in das linke Auge die Hormonlösung, in das rechte gleichzeitig physiologische Kochsalzlösung eingeträufelt und das Licht nach weiteren 15 Minuten gelöscht. Hierauf wurde der Rauchkeil eingestellt (s. o). Sobald die ersten zwei vertikalen Punkte und der mittlere Punkt für beide Augen deutlich hell erschienen, wurde die Zeit notiert und die Irisblende jeweils um eine Marke weitergeschoben. Die Versuchsperson befand sich in 30 cm Entfernung von dem in Augenhöhe stehenden Adaptometer und kontrollierte durch abwechselndes Auflegen einer Hand die fortschreitende Dunkelanpassung des Hormon- bzw. Leerauges. Die Zeiten wurden an einer Uhr mit leuchtendem Zifferblatt abgelesen. Da sich herausgestellt hatte, dass selbst die geringe, vom abgekehrten Zifferblatt ausgehende Lichtmenge die Versuchsperson störte, wurde die Uhr noch zugedeckt.

Die Hormonlösung kam in verschiedenen Stärken zur Anwendung. Sie war durch Extraktion mit n/10 NaOH aus Hinterlappenpulver hergestellt worden und enthielt nur noch das Melanophorenhormon in aktiver Form. Das Eiweiss wurde mit Sulfosalizylsäure gefällt und die Lösung dann neutralisiert. Sie ist wasserklar und nur bei grösseren Konzentrationen etwas gelblich gefärbt. Sie wurde immer ohne jede Reizerscheinungen, wie ich mich auch im Selbstversuch überzeugte, vertragen.

In einer Reihe von Leerversuchen ergab sich, dass bei den Versuchspersonen der Adaptationsprozess sich in beiden Augen immer ganz gleichartig vollzog; es kamen bei den einzelnen Phasen höchstens Differenzen bis zu 2 Minuten vor. Mit der getroffenen Versuchsanordnung gelang es überdies, die Befunde Rothans über eine Verlängerung der Adaptationszeit durch Einträufeln von Adrenalin zu reproduzieren. Das Ergebnis der Untersuchungen an 12 Versuchspersonen zeigt die beiliegende Tabelle. Die einzelnen Rubriken und die Anordnung sind auf Grund der Beschreibung der Apparatur verständlich. Aus der Tabelle geht eindeutig hervor, dass die Adaptationszeit in allen Fällen eine Beschleunigung i M. von 11 ' durch das eingeträufelte Melanophorenhormon erfahren hat. Nur in einem Falle liegt die Beschleunigung mit 3 Minuten innerhalb der vorher ermittelten Fehlergrenze, in allen übrigen Fällen weit ausserhalb. Es zeigte sich ferner, dass das Hormonauge häufig einen solchen Grad der Dunkelanpassung erreichte, wie er von dem Kontrollauge überhaupt nicht erreicht wurde. Die Versuchspersonen machten auch häufig die Angabe, dass das Hormonauge nicht so schnell ermüde und klarer sehe. Die Wirkung des Hormons wurde immer erst nach Ablauf von 12—15 Minuten deutlich. Diese Verhältnisse werden durch die kurvenmässige Darstellung eines solchen Versuches am besten gezeigt (s. Manuskr.). Bis zu diesem Zeitpunkt verlief der Prozess der Dunkelanpassung immer gleichsinnig, erst dann trat die Differenz zwischen den beiden Augen auf, die sich dann immer mehr verstärkte. Auch die Frage, ob der gefundene Effekt auf einer spezifischen Wirkung des Hormons beruhe, wurde geprüft. Zu diesem Zwecke wurde bei einigen Versuchspersonen dieselbe Lösung noch einmal eingeträufelt nach Bestrahlung der Lösung mit Höhensonne. Durch dieses Vorgehen wird das Hormon zerstört, und die Versuche ergaben dann auch immer ein eindeutig negatives Ergebnis. Aus den Versuchen ergibt sich weiter auch

Lfd. Nr.	Beruf	Alter	Erkennen von 3 Punkten		Bei Blendenöffnung und Rauchkeilstellung → 18	16	14	12	10	8	6	4	2	1	1 — nach Minuten: Alle 5 Punkte
1	Einsenbahn-Betr.-Ass.	33	L (Hormon-E im ccm)	4	8					5	6	11	19	29	43
			R (leer)							5	7½	13	22	35	54
2	Landmann	30	L	4	10			2	4½	6	7	8	23	46 nach 60	noch nicht
			R					3½	6	6	7	9	30		
3	Med.-Pr.	26	L	8	8						8	10	15	25	45
			R								8	12	18	35	60
4	Seemann (Ausguck)	25	L	8	10		7½	8	10	11	12½	16	30	50	65 nach 80
			R				7½	9	10	12	14	17	37	61	
5	Med.-Pr.	27	L	8	9							10	15	27½	
			R									10	20	30	
6	Seemann	37	L	8	10			3	4	6	8	19	30	37	55
			R					3	5	6½	8	21	30	49	63
7	Cand. med.	25	L	8	9		6	7	8	10	11	13	20	30 nach 45	noch nicht
			R				6¾	8	9	10½	12	15	23		
8	Cand. med.	23	L	8	8					7½	8	10	12½	15	35 nach 45
			R							7½	8½	10½	13½	17½	
9	Cand. med.	24	L	8	8					5	6	8	17	25	42 nach 60
			R							5	7	9½	20	30	
10	Cand. med.	24	L Sauer extrah. H.		9						4	8	22	38	
			R								4	10	26	45	
11	Cand. med.	24	L	20	9						12	14	25	33	40
			R								12	15	30	39	60
12	Priv.-Doz.	32	L	20	10									50 nach 60	noch nicht
			R												

die Feststellung, dass der Grad der Beschleunigung der Adaptation von der Konzentration der verwandten Hormonlösung nicht abhängig zu sein scheint (s. Spalte 5 der Tabelle I).

Diese Beobachtung leitet über zu der sich sofort erhebenden Frage nach dem Wirkungsmechanismus des Hormons. Auf diesem Gebiete liegen bereits Untersuchungen von A. Jores vor, die jedoch noch nicht abgeschlossen sind. Das Hormon beschleunigt wahrscheinlich die Bildung des Sehpurpurs. An der Bildung des Sehpurpurs selbst ist es nicht beteiligt, denn auch der durch Hypophysektomie seines Hormones beraubte Frosch ist noch in der Lage, Sehpurpur zu bilden (A. Jores). So kommen wir zunächst zu der Anschauung, dass das Hormon im Sinne eines Katalysators bei der Sehpurpurbildung eingreift, und in diesem Sinne ist die Tatsache, dass der Grad der Beschleunigung der Dunkelanpassung keine Beziehung zu der Menge des zugeführten Hormons erkennen lässt, wohl zu werten. Auch die weitere Frage, wie das Hormon zum Auge gelangt, lässt sich auf Grund der Untersuchungen von A. Jores bereits beantworten. A. Jores konnte durch Tierversuche nachweisen, dass es offenbar auf dem Blutwege zum Auge hin transportiert wird. Kaninchen, die 1 bis 2 Tage im Dunkeln gehalten wurden, wiesen einen erhöhten Hormongehalt ihres Blutes wie auch ihres Auges auf. Die nachfolgende, einer Arbeit von A. Jores entnommene Tabelle zeigt die Durchschnittszahlen von je 6 derartigen Versuchen.

Tabelle II.

Gehalt an Melanophorenhormon von Hell- und Dunkeltieren.

	Blut	Auge	Kammerwasser
	ME i. 100 ccm	ME	ME
Helltiere	0,075	0,028	
Dunkeltiere	0,32	0,065	0,0013
Helltiere nach Verschluss der Augen		0,1	0,001

Es ergibt sich eine deutliche Differenz im Hormongehalt des Blutes, der Augen und des Kammerwassers, das bei Helltieren überhaupt keine nachweisbaren Hormonmengen enthält. Die letzte Reihe der Tabelle enthält die Zahlen von Tieren, denen die Augen 2—3 Tage vorher durch Wundklammern verschlossen waren, die sich aber im übrigen im Hellen aufhielten. Die Werte für den Gehalt der Augen und des Kammerwassers lassen denselben

Hormongehalt erkennen wie bei den Dunkeltieren. Aus diesen Versuchen schliesst A. Jores wohl mit Recht, dass der Reiz zur Hormonausschüttung offenbar nicht direkt durch den Wechsel zwischen Licht und Dunkelheit ausgelöst wird, sondern auf dem Umweg über das Auge.

Der Transport des Hormones auf dem Blutwege zum Auge legt den Versuch nahe, nachzusehen, ob beim Menschen nach intravenöser Injektion eine Beschleunigung der Adaptationszeit auftritt. Das liess sich auch in einem Falle zeigen. Die intravenöse Injektion wird ohne jede Symptome vertragen. Das Maximum der Adaptation trat 8 Minuten früher auf als in zwei Kontrollen. Doch wurden diese Versuche später nicht mehr fortgesetzt, da sich zeigte, dass auch, wenn man von demselben Grad der Helladaptation ausgeht, bei ein und derselben Versuchsperson aus nicht kontrollierbaren Gründen die Geschwindigkeit der Adaptation an den einzelnen Tagen sehr verschieden ausfallen kann. Es fehlt also für derartige Versuche eine geeignete Kontrolle, wie sie bei den Versuchen mit Einträufeln der Lösung durch das andere Auge dargestellt wird.

Aus den Tierversuchen müssen wir schliessen, dass der Reiz zur vermehrten Hormonausschüttung vom Auge ausgeht und vom Opticus weitergeleitet wird Oberhalb des Chiasma nervi optici liegt nun ein Kerngebiet, der sog. nucleus supraopticus, dessen Verbindung mit dem Hypophysenhinterlappen durch die Untersuchungen von Pines und Greving nachgewiesen worden ist. Über eine Verbindung dieses nucleus supraopticus mit dem Opticus selbst habe ich Angaben nicht finden können, sie ist aber bei der nahen anatomischen Nachbarschaft sehr wahrscheinlich. Wir müssten uns also den Vorgang im einzelnen so vorstellen, dass der mangelnde Lichteinfall bezw. das Unvermögen zu sehen vom Opticus als Reiz weitergeleitet wird zum nucleus supraopticus und von dort zum Hypophysenhinterlappen. Hier sollen sich die Fasern nach den Angaben von Pines an dem Zwischenlappen — der Bildungsstätte des Hormons — aufspalten. Der Reiz würde also hier die Ausschüttung in die Blutbahn bewirken.

Durch die vorliegenden Untersuchungen, die auf Anregung von Herrn Dr. Jores ausgeführt wurden, ist eigentlich zum ersten Male die schon lange vermutete Beziehung zwischen Auge und Hypophyse klar gelegt worden. Die Beobachtung, dass hypophysärer Zwergwuchs häufig mit einer Retinitis pigmentosa kom-

biniert ist, lässt für diese Erkrankung sehr an Störungen wieder gerade vonseiten des Pigmenthormones denken. Auch in anderer Hinsicht kann die Beziehung Melanophorenhormon — Auge fruchtbar werden. So ist es sehr naheliegend, einmal zu prüfen, ob z. B. die Hemeralopie auf das Hormon reagiert.

Zusammenfassung.

1. Das Melanophorenhormon verkürzt, in das menschliche Auge eingeträufelt, die Adaptationszeit.

2. Bei Tieren, die sich im Dunkeln aufgehalten haben, wie bei Tieren, bei denen die Augen ausgeschaltet wurden, findet sich in Blut, Auge und Kammerwasser das Hormon in vermehrter Menge.

Literatur.

1. Z. exp. Med. 87, 266 (1933).
2. Klin. Wochenschr. 1932, I 405, 849, 1293.
3. Endokrinologie 12, 90 (1933).
4. Erscheint in Arch. exp. Pharm.
5. Zit. nach Ber. Physiol. 41, 893 (1927).
6. Mbl. Augenheilk. 69, 258 (1922).
7. Graef. Arch. 116, 622 (1926).
8. Mbl. Augenheilk. 75, 747 (1925).

Zum Schlusse möchte ich Herrn Professor Dr. Curschmann und Herrn Privatdozent Dr. A. Jores für die Überlassung der vorliegenden Arbeit, sowie für die vielfache Anregung und bereitwillige Unterstützung meinen verbindlichsten Dank aussprechen.

Lebenslauf.

Am 24. Februar 1900 wurde ich zu Remtengrün im Vogtland geboren, besuchte dort die Volksschule und später in Ölsnitz die Realschule mit Progymnasium. 1918 wurde ich zur Kaiserlichen Marine einberufen. Ich bestand 1923 an der Oberrealschule in Plauen die Reifeprüfung, studierte in Leipzig Veterinärmedizin, wurde 1929 als Tierarzt approbiert und promovierte zum Doctor medicinae veterinariae. In Leipzig und Rostock setzte ich hierauf meine Studien an der medizinischen Fakultät fort, arbeitete mich gleichzeitig am Landestierseuchenamt Rostock in die Untersuchungsmethoden der Bakteriologie und Serologie ein, bestand 1932 die ärztliche Fachprüfung und befinde mich gegenwärtig zwecks Ablegung des praktischen Jahres an der Medizinischen Klinik in Rostock.